

AGENT FOR PREVENTING IN-STENT RESTENOSES AND POST-OPERATIVE INFLAMMATIONS

Publication number: WO0044357 (A3)

Publication date: 2001-04-26

Inventor(s): LEONHARDT HEINRICH [DE]

Applicant(s): MAX DELBRUECK CENTRUM [DE]; LEONHARDT HEINRICH [DE]

Classification:

- **international:** A61K31/00; A61P9/00; A61K31/00; A61P9/00; (IPC1-7): A61P9/00; A61K31/015; A61K31/192

- **European:** A61K31/00

Application number: WO2000DE00228 20000127

Priority number(s): DE19991003385 19990129

Also published as:

WO0044357 (A2)

DE19903385 (A1)

Abstract of WO 0044357 (A3)

The invention relates to an agent for preventing post-operative inflammations, especially following the implantation of objects, particularly stents and pacemakers. The agent is for use in the field of medicine and in the pharmaceutical industry and is characterised in that it contains fullerenes as antioxidative free-radical scavengers. These are preferably fullerenes with 60-100 C-atoms, derivatised fullerenes and high molecular fullerene nanofibres. The agent can also contain a resorbable layer consisting of biodegradable polymers or antiproliferative substances.

.....
Data supplied from the **esp@cenet** database — Worldwide



⑯ BUNDESREPUBLIK

DEUTSCHLAND



DEUTSCHES

PATENT- UND
MARKENAMT

⑫ Offenlegungsschrift
⑩ DE 199 03 385 A 1

⑮ Int. Cl.⁷:

A 61 K 31/01

DE 199 03 385 A 1

- ⑯ Aktenzeichen: 199 03 385.4
⑯ Anmeldetag: 29. 1. 1999
⑯ Offenlegungstag: 3. 8. 2000

⑰ Anmelder:

Max-Delbrück-Centrum für molekulare Medizin,
13125 Berlin, DE

⑰ Erfinder:

Leonhardt, Heinrich, Dr., 10115 Berlin, DE

⑰ Vertreter:

Baumbach, F., Dipl.-Chem. Dr.rer.nat., Pat.-Anw.,
13125 Berlin

Die folgenden Angaben sind den vom Anmelder eingereichten Unterlagen entnommen

⑯ Mittel zur Prävention von In-Stent Restenosen und postoperativen Entzündungen

⑯ Die Erfindung betrifft ein Mittel zur Prävention von postoperativen Entzündungen nach der Implantation von Gegenständen, insbesondere von Stents und von Herzschrittmachern. Anwendungsgebiete der Erfindung sind die Medizin und die pharmazeutische Industrie. Dieses Mittel ist dadurch gekennzeichnet, daß es Fullerene als antioxidative Radikalfänger enthält. Bevorzugt sind Fullerene mit 60-100 C-Atomen, derivatisierte Fullerene und hochmolekulare Fullerennanofasern. Zusätzlich kann das Mittel eine resorbierbare Schicht aus biologisch abbaubaren Polymeren oder anti-proliferative Substanzen enthalten.

DE 199 03 385 A 1

Beschreibung

Die Erfindung betrifft ein Mittel zur Prävention von postoperativen Entzündungen nach der Implantation von Gegenständen, insbesondere von Stents und von Herzschrittmachern. Anwendungsgebiete der Erfindung sind die Medizin und die pharmazeutische Industrie.

Eines der größten, noch ungelösten Probleme der interventionellen Kardiologie ist die In-Stent Restenose (Leon et al., Semin Interv Cardiol; 1(4):247–54, 1996). Gefäßverengungen (Stenosen) werden häufig mit Ballonangioplastie behandelt. Dabei wird ein Katheter an die betroffene Stelle geführt und das Gefäß mechanisch aufgedehnt. In den meisten Fällen kann damit jedoch keine anhaltende Verbesserung des Gefäßlumens erzielt werden. Um die unmittelbaren elastischen Rückstellkräfte der Gefäßwand zu kontrollieren, werden daher in der Regel mechanische Gefäßstützen, die sogenannten 'Stents', eingesetzt, die das Gefäß an der betroffenen Stelle offenhalten. Leider drücken die Metalldrähte dieser Stents in die Gefäßwand und lösen im Zusammenhang mit der 'gewaltsamen' Aufdehnung einen Verletzungsreiz aus, der die glatten Muskelzellen der Gefäßwand zur Proliferation stimuliert. Diese Proliferation der glatten Muskelzellen führt wiederum zu einer Verdickung der Gefäßwand, die dann das Gefäß wieder zuschnürt.

Dabei schiebt sich die wachsende Gefäßwand zwischen den Metalldrähten und an den Enden in den Stent. Diese Vorgang wird 'In-Stent Restenose' genannt und tritt bei etwa 30–40% aller Patienten innerhalb der ersten sechs Monate nach der Intervention auf und macht eine erneute und diesmal schwierigere Intervention nötig. Trotz intensiver Forschung wurde bislang noch keine nachhaltige Lösung für dieses Problem gefunden.

Ein entscheidendes Ereignis bei der In-Stent Restenose ist die Stimulation der glatten Gefäßmuskelzellen zur Proliferation und Migration. Glatte Muskelzellen zeichnen sich durch ihre Fähigkeit aus, je nach Stimulus sowohl differenzieren als auch proliferieren zu können. Die Fähigkeit aus dem differenzierten Zustand wieder in den proliferativen Zustand überzugehen ist von lebenswichtiger Bedeutung bei der Heilung von Gefäßverletzungen. Diese Proliferation der glatten Gefäßmuskelzellen wird auch bei der Hypertonie durch den erhöhten Druck auf Gefäßwand ausgelöst, was einerseits zu einer Verstärkung der Gefäßwand führt, aber gleichzeitig auch das Gefäßlumen zuschnürt und damit zu einer weiteren Erhöhung des Blutdrucks führt und einen Teufelskreis mit tödlichen Folgen einleitet.

Bei der Stent-Implantation führen mehrere Faktoren zur Proliferation und Migration der glatten Gefäßmuskelzellen. Zunächst stellen die gewaltsame Aufdehnung des Gefäßes und der Widerstand des Stents gegen die elastischen Rückstellkräfte der Gefäßwand einen Verletzungsreiz dar. Ferner wird bei dieser Intervention auch die schützende Endothellschicht der Gefäßwand verletzt und damit ein lokaler Entzündungsprozess ausgelöst. Insgesamt sind die Signaltransduktionswege, die in dieser Situation zur Aktivierung, d. h. Proliferation und Migration, der glatten Muskelzellen führen, noch nicht vollständig verstanden. In den letzten Jahren stellte sich jedoch heraus, daß oxidativer Stress durch reaktive Sauerstoffformen (freie Hydroxyl- und Sauerstoffradikale) bei den ersten Signaltransduktionschritten dieses Verletzungs- und Entzündungsprozesses eine wichtige Rolle spielen (Konneh et al., Atherosclerosis 113: 29–39, 1995).

Die Aufgabe der Erfindung bestand darin, durch das Abfangen dieser Radikale die fatale Signaltransduktionskette zu unterbrechen und die Aktivierung der glatten Gefäßmuskelzellen und den fatalen Umbau der Gefäßwand bei postoperativen Entzündungen nach der Implantation von Gegen-

ständen zu verhindern.

Die Aufgabe der Erfindung wird gemäß den Ansprüchen gelöst. Wesentlicher Gegenstand der Erfindung ist der Einsatz eines antioxidativen Radikalfängers in einem neuartigen Mittel zur Prävention von postoperativen Entzündungen, insbesondere zur Verhinderung der In-Stent Restenose. Es ist dadurch gekennzeichnet, daß es Fullerene enthält.

Fullerene sind 1985 entdeckte Verbindungen, die neben Diamant und Graphit die dritte allotrope Modifikation des Kohlenstoffs darstellen. Sie bestehen aus einer homologen Reihe sphärischer Kohlenstoffcluster, deren erstes Glied, das Buckminsterfulleren, aus 60 Kohlenstoffatomen besteht und die Struktur eines gekappten Ikosaeders aufweist. Trotz allgemeiner Begeisterung und intensiver Suche wurde bislang noch keine technische bzw. kommerzielle Anwendung gefunden (A. Hirsch, The chemistry of Fullerenes, Thieme Verlag Stuttgart 1994).

Gemäß der Erfindung werden Fullerene mit 60–100 C-Atomen, bevorzugt mit 60 und 70 C-Atomen, eingesetzt. Die Erfindung läßt sich auch mit derivatisierten Fullerenen, bevorzugt Carboxy-Fullerenen (Dugan et al., 1997, PNAS 94, 9434–9), realisieren. Ein spezielle Ausführungsform besteht im Einsatz hochmolekularen Fullerenenfasern (Liu et al., Science, 280: 1253–1256, 1998).

Das Mittel kann ferner eine resorbierbare Schicht und ggf. weitere Substanzen enthalten. Diese Schicht besteht bevorzugt aus biologisch abbaubaren Polymeren wie Polylactid. Diese Schicht wird im Körper abgebaut, wodurch die eingebetteten Substanzen kontinuierlich freigesetzt werden.

Ein wichtiger Bestandteil der Erfindung ist auch eine Vorrichtung, die aus einem implantierbaren Gegenstand und einem Mittel zur Prävention von postoperativen Entzündungen besteht. Implantierbare Gegenstände sind u. a. Stents und Herzschrittmacher, das erfundungsgemäße Mittel ist mit ihnen kovalent oder in Form eines Überzugs verbunden.

Die Erfindung soll nachfolgend anhand des Beispiels eines Stents näher beschrieben werden. Dieser Stent soll erstens durch seine Materialeigenschaften und zweitens durch an die Umgebung abgegebene Substanzen die Aktivierung der glatten Gefäßmuskelzellen und die In-Stent Restenose verhindern. Damit sind prinzipiell sind zwei Varianten sowohl einzeln als auch in Kombination möglich:

1) Verbesserte Materialeigenschaften: zusätzlich zu den bisherigen anti-thrombogenen Eigenschaften der bisherigen Stents wird gemäß der Erfindung eine Radikalfängerfunktion eingebaut. Hierzu werden als radikalfangende Moleküle Fullerene kovalent an den Stent gebunden. Diese kovalente Anbindung hat zwei Vorteile. Erstens wird die aktive Substanz nicht mit dem Blutstrom weggespült, sondern an der betroffenen Stelle 'festgehalten' und dadurch wird diese Substanz zu einem festen Bestandteil des Stents. Es handelt sich daher um eine Materialeigenschaft und nicht um ein Medikament, so daß zweitens langwierige und aufwendige Zulassungswege vermieden werden.

2) Zusätzlich oder alternativ kann der Stent mit einer biologisch abbaubaren, d. h. resorbierbaren, Schicht überzogen werden. Diese Schicht wird im Verlauf von mehreren Tagen oder Wochen im Körper abgebaut und setzt so kontinuierlich die darin eingebetteten Substanzen frei. Als Trägersubstanz werden verschiedene biologisch abbaubare Polymere wie z. B. Polylactid verwendet. In dieser Schicht werden sowohl Radikalfänger wie z. B. Probukol oder Fullerenderivate, antiproliferative Substanzen und anti-inflammatorischen Substanze (NF- κ B-Inhibitoren etc.) eingebettet. Diese Substanzen werden im Verlauf von Tagen und Wochen

freigesetzt und an die angrenzenden Gewebeschichten abgegeben. Es ist damit möglich, hohe lokale effektive Konzentrationen zu erreichen, ohne dabei den gesamten Organismus zu vergiften, wie das bei systemischer Administration der Fall wäre. Diese resorbierbare Schicht hat den zusätzlichen Vorteil, an die angrenzenden Gewebeschichten abgegeben werden, um dort an oder in der 'Zielzelle' direkt in die Signaltransduktionskette einzugreifen. Die eingesetzten Fullerene lagern sich nach der Freisetzung dann bevorzugt in den hydrophoben Zellmembranen ein und reduzieren in und an den jeweiligen Zellen die freien Radikalkonzentrationen.

Weitere Anwendungsmöglichkeiten bestehen darin, auch andere implantierbare Gegenstände (Herzschrittmacher etc.) mit einer solchen anti-inflammatorischen und antiproliferativen Beschichtung (sowohl Punkt 1 als auch Punkt 2) gemäß der Erfindung zu versehen. Damit werden postoperative Entzündungen und unkontrolliertes Wachstum der angrenzenden Gewebeschichten verhindert.

stand verbunden ist.

Patentansprüche

1. Mittel zur Prävention von In-Stent-Rostenosen und postoperativen Entzündungen, enthaltend Fullerene. 25
2. Mittel nach Anspruch 1, enthaltend Fullerene bestehend aus 60–100 C-Atomen
3. Mittel nach Anspruch 1 und 2, enthaltend ein Fullerene mit 60 C-Atomen. 30
4. Mittel nach Anspruch 1 und 2, enthaltend ein Fullerene mit 70 C-Atomen.
5. Mittel nach Anspruch 1, enthaltend derivatisierte Fullerene.
6. Mittel nach Anspruch 1 und 5, enthaltend Carboxy- 35 Fullerene.
7. Mittel nach Anspruch 1, enthaltend hochmolekulare Fullerennanofasern.
8. Mittel nach Anspruch 1–7, enthaltend zusätzlich eine resorbierbare Schicht und ggf. weitere Substanzen. 40
9. Mittel nach Anspruch 8, dadurch gekennzeichnet, daß die resorbierbare Schicht aus biologisch abbaubaren Polymeren besteht.
10. Mittel nach Anspruch 8 und 9, dadurch gekenn- 45 zeichnet, daß die resorbierbare Schicht aus Polylactid besteht.
11. Mittel nach Anspruch 8–10, enthaltend zusätzlich antiproliferative Substanzen.
12. Mittel nach Anspruch 8–10, enthaltend zusätzlich 50 anti-inflammatorische Substanzen.
13. Vorrichtung bestehend aus einem implantierbaren Gegenstand und einem Mittel zur Prävention von postoperativen Entzündungen gemäß Anspruch 1–12, enthaltend Fullerene. 55
14. Vorrichtung nach Anspruch 13, dadurch gekennzeichnet, daß der implantierbare Gegenstand ein Stent ist.
15. Vorrichtung nach Anspruch 13, dadurch gekenn- 60 zeichnet, daß der implantierbare Gegenstand ein Herzschrittmacher ist.
16. Vorrichtung nach Anspruch 13–15, dadurch gekennzeichnet, daß das Mittel gemäß Anspruch 1–7 kovalent mit dem implantierbaren Gegenstand verbunden ist. 65
17. Vorrichtung nach Anspruch 13–15, dadurch gekennzeichnet, daß das Mittel gemäß Anspruch 8–12 in Form eines Überzugs mit dem implantierbaren Gegen-

- Leerseite -